

This page Is Inserted by IFW Operations
And is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

MEDICINE FOR PREVENTING OR TREATING NEURODEGENERATIVE DISEASES

Patent Number: JP10101560
Publication date: 1998-04-21
Inventor(s): YOSHII SHIGEHICO;; SAITO KENICHI;; ANDO RYOICHI
Applicant(s): MITSUBISHI CHEM CORP
Requested Patent: ☐ JP10101560
Application Number: JP19970179757 19970704
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K31/34; A61K31/335; A61K31/35; A61K31/36; C07D305/08
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine containing a specific oxygen-containing heterocyclic derivative as an active ingredient, capable of inhibiting the action of carpaine in the brain and effective for preventing and treating neurodegenerative diseases.

SOLUTION: This medicine contains an oxygen-containing heterocyclic derivative of the formula [R<1> is R<4> -CO, R<4> -O-CO, etc., (R<4> is a 1-20C alkyl which may be substituted by a 6-14C aryl which may have a substituent); R<2> is a 1-6C alkyl; R<3> is H, R<5> -CO; (R<5> is a 1-10C alkyl); A is a 1-3C alkylene which may have a 1-3C alkyl], its pharmaceutically permissible salt, etc., as an active ingredient. The compound includes (3R)-3-((S)-4-methyl-2- phenylsulfonylaminovaleryl-amino)-2-tetrahydrofuranol. The compound of the formula is obtained e.g. by a method comprising reacting an amino acid derivative with a suitable condensing agent, reacting the product with a lactone derivative, and subsequently treating the product with a reducing agent.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-101560

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/34	A A M	A 6 1 K 31/34 A A M
31/335		31/335
31/35		31/35
31/36	A A A	31/36 A A A
C 0 7 D 305/08		C 0 7 D 305/08

審査請求 未請求 請求項の数38 O L (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-179757	(71) 出願人	000005968 三菱化学株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(22) 出願日	平成9年(1997) 7月4日	(72) 発明者	吉井 成彦 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平8-180784	(72) 発明者	斎藤 健一 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(32) 優先日	平8(1996) 7月10日	(72) 発明者	安藤 亮一 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 長谷川 曉司
(31) 優先権主張番号	特願平8-200757		
(32) 優先日	平8(1996) 7月30日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平8-200758		
(32) 優先日	平8(1996) 7月30日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

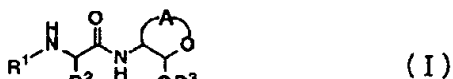
(54) 【発明の名称】 神経変性疾患の予防または治療薬

(57) 【要約】

【課題】 神経変性疾患の予防又は治療に有効な薬剤を提供する。

【解決手段】 下記式で表わされる含酸素複素環誘導体を有効成分とする

【化1】



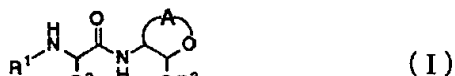
(I)

(式中、 R^1 は $R^4 - CO -$ 、 $R^4 - O - CO -$ 、 $R^4 - SO_2 -$ のいずれかを表わし (R^4 はアルキル基、アリール基、シクロアルキル基を表わす)、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わし、 R^3 は水素原子又はアシル基を表わす)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）

【化1】



（上記一般式中、 R^1 は $R^4 - CO -$ 、 $R^4 - O - CO -$ 、または $R^4 - SO_2 -$ （ R^4 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基；または置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表わす）を表わし、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わし、 R^3 は水素原子または $R^5 - CO -$ （ R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表わす）を表わし、 A は $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を有していてもよい $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を表わす）で表される含酸素複素環誘導体、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物を有効成分とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項2】 R^1 が $R^4 - CO -$ （ R^4 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基または置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表わす）を表わし、 A が $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を表わすことを特徴とする請求項1記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項3】 R^4 が $C_{14} \sim C_{16}$ のアルキル基を表わすことを特徴とする請求項2記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項4】 R^1 が $R^4 - O - CO -$ （ R^4 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基または $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基を表わす）を表わし、 A が $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を表わすことを特徴とする請求項1記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項5】 R^4 が $C_{13} \sim C_{15}$ のアルキル基を表わすことを特徴とする請求項4記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項6】 R^1 が $R^4 - SO_2 -$ （ R^4 は $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基または置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表わす）を表わすことを特徴とする請求項1記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項7】 R^4 が $C_{14} \sim C_{16}$ のアルキル基を表わすことを特徴とする請求項6記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項8】 R^4 が置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表わすことを特徴とする請求項6記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項9】 有効成分が（3S）-3-（（S）-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミ

ノ）-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする、神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項10】 有効成分が（2S, 3S）-2-アセトキシ-3-（（S）-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ）テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項11】 有効成分が（3S）-3-（（S）-4-メチル-2-（2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ）バレリルアミノ）-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項12】 有効成分が（2S, 3S）-2-アセトキシ-3-（（S）-4-メチル-2-（2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ）バレリルアミノ）テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする、神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項13】 有効成分が（3S）-3-（（S）-4-メチル-2-ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ）-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項14】 有効成分が（2S, 3S）-2-アセトキシ-3-（（S）-4-メチル-2-ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ）テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項15】 有効成分が（3S）-3-（（S）-2-ヘキサデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ）-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項16】 有効成分が（2S, 3S）-2-アセトキシ-3-（（S）-2-ヘキサデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ）テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項17】 有効成分が（3S）-3-（（S）-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ）-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項18】 有効成分が（2S, 3S）-2-アセトキシ-3-（（S）-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ）テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であるこ

とを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項19】 有効成分が(3S)-3-((S)-4-メチル-2-トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項20】 有効成分が(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項21】 有効成分が(3S)-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項22】 有効成分が(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項23】 有効成分が(3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする、神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項24】 有効成分が(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項25】 有効成分が(3S)-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項26】 有効成分が(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする、神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項27】 有効成分が(3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項28】 有効成分が(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項29】 有効成分が(3S)-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項30】 有効成分が(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、または薬学的に許容されるその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項31】 有効成分が(3S)-4-メチル-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物であることを特徴とする神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項32】 神経変性疾患がアルツハイマー病であることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項33】 神経変性疾患が神経細胞の脱髄に起因する疾患であることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項34】 神経変性疾患が多発性硬化症であることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項35】 神経変性疾患がニューロパシーであることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項36】 神経変性疾患が頭部外傷時の障害であることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項37】 神経変性疾患が頭部外傷時の意識障害であることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【請求項38】 神経変性疾患が頭部外傷時の運動障害であることを特徴とする請求項1ないし31のいずれかに記載の神経変性疾患の予防または治療薬。

【発明の詳細な説明】
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な神経変性疾患の予防または治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】神経細胞の変性によって引き起こされる疾患としては、アルツハイマー病、末梢神経のニューロパシー、多発性硬化症などの神経細胞の脱髄に起因する疾患、頭部外傷時の意識障害または運動障害などが知られている。アルツハイマー病は初老期（45～65才）に発病する進行性の痴呆で、病理学的にはその脳内に多数の老人斑と神経原線維変化が認められる。65才以上の老年期に発症するいわゆる自然老化による老年痴呆も、病理学的には何ら本質的な差は認められないので、アルツハイマー型老年痴呆と呼ばれている。この疾患の患者数は、高齢者人口の増加とともに増え、社会的に重要な疾患となっている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在アルツハイマー病を治療できる薬剤は全くなく、アルツハイマー病患者を対象に治験が行なわれている薬剤は、コリンエステラーゼ阻害剤など神経伝達系に作用する薬剤が多く、症状の改善をめざしたものがほとんどである。したがって、アルツハイマー病を確実に治療あるいは予防できる薬剤の開発が強く望まれている。

【0004】末梢神経のニューロパシーはその原因が糖尿病の合併症、抗癌剤の副作用など様々である。糖尿病患者は飽食の時代を迎えて急増しており、また死亡率のトップクラスに癌が登場してから久しくたち、癌患者数は相変わらず増え続けている。したがって、ニューロパシーを患う人も増えており、彼らができるだけ通常の社会生活を営めるようにニューロパシーに有効な薬剤の開発が望まれている。多発性硬化症は自己免疫疾患と考えられており、神経細胞の髄鞘が崩壊することにより神経障害が現れてくる。日本では患者数はあまり多くはないが、確実な治療法がない難病の一つに指定されており、有効な薬剤の一日も早い開発が望まれている。

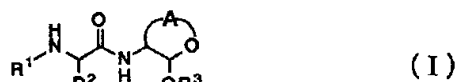
【0005】交通事故等で頭部に重大な外傷を負った場合、昔は死に至ることも多かったが、最近の救急医療の進歩に伴いかなり大きな外傷でも命を救うことができるようになった。しかしながら、幸いに一命を取りとめることができたとしても、意識障害や運動障害が残る場合も多く、社会復帰ができないこともある。したがって、頭部外傷時の意識障害または運動障害を改善する薬剤を開発することは、社会的に大いに意義があることである。現在頭部外傷時の意識障害には脳代謝賦活薬などが、また運動障害には中枢性筋弛緩薬などが用いられているが、必ずしも満足できるものではないため、さらに有効な薬剤の開発が望まれている。以上述べたように、神経変性疾患に対して真に有効な薬剤の開発が望まれているので、本発明はその要望に応えようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明に係る神経変性疾患の予防または治療薬は、下記一般式（I）

【0007】

【化2】



【0008】（上記一般式中、 R^1 は $R^4 - CO -$ 、 $R^4 - O - CO -$ 、または $R^4 - SO_2 -$ （ R^4 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基；または置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基を表わす）を表わし、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わし、 R^3 は水素原子または $R^5 - CO -$ （ R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表わす）を表わし、 A は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を表わす）で表される含酸素複素環誘導体、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒もしくは水和物を有効成分とするものである。

【0009】以下、本発明について詳細に説明する。上記一般式（I）において、 R^4 で定義される $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル等が挙げられ、好ましくはメチル基又はトリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基等の $C_{13} \sim C_{16}$ のアルキル基が挙げられる。これらのアルキル基は、フェニル基、ナフチル基、アントリル基等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい。また、これらのアリール基には更に後記するような置換基が存在していてもよい。 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。 $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アントリル基が挙げられる。これらのアリール基は、さらにフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基等の $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；トリフルオロメチル基；カルボキシ基；ニトロ基；水酸基；メチレンジオキシ基；およびメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ

シ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基等のC₁～C₅のアルコキシ基の中から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい。R¹がR⁴CO-を表わす場合には、R⁴は置換基を有していてもよいC₆～C₁₄のアリール基で置換されていてもよいC₁～C₂₀のアルキル基、特にC₁₄～C₁₆の非置換のアルキル基、または置換基を有していてもよいC₆～C₁₄のアリール基であるのが好ましい。また、AはC₁～C₃のアルキレン基であるのが好ましい。特に好ましいのは、R⁴がC₁₄～C₁₆のアルキル基であり、AがC₁～C₃のアルキレン基であるものである。

【0010】R¹がR⁴OCO-を表わす場合には、R⁴は置換基を有していてもよいC₆～C₁₄のアリール基で置換されていてもよいC₁～C₂₀のアルキル基、特にC₁₃～C₁₅の非置換のアルキル基、またはC₃～C₈のシクロアルキル基であるのが好ましい。またAはC₁～C₃のアルキレン基であるのが好ましい。特に好ましいのは、R⁴がC₁₃～C₁₅のアルキル基であり、AがC₁～C₃のアルキレン基であるものである。R¹がR⁴SO₂-を表わす場合には、R⁴はC₁～C₂₀のアルキル基または置換基を有していてもよいC₆～C₁₄のアリール基であるのが好ましい。アルキル基のなかで特に好ましいのは、C₁₄～C₁₆のアルキル基である。

【0011】R²で定義されるC₁～C₆のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。R⁵で定義されるC₁～C₁₀のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。Aで定義されるC₁～C₃のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基が挙げられ、かかるアルキレン基は、メチル基、エチル基、プロピル基等のC₁～C₃のアルキル基を1～2個有していてもよい。一般にはAは非置換のアルキレン基であるのが好ましい。

【0012】特に好ましい化合物としては、(3S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-4-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)バレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-

((S)-4-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)バレリルアミノ)テトラヒドロフラン、

【0013】(3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-2-ヘキサデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-ヘキサデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、

【0014】(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-4-メチル-2-トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、

【0015】(3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、

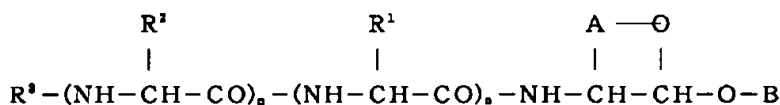
【0016】(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン、(2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)テトラヒドロフラン、(3S)-4-メチル-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニル

アミノパレリルアミノ) - 2-テトラヒドロフラノール、およびそれらの塩、それらの溶媒和物、それらの水和物が挙げられる。尚、上記一般式 (I) で表される化合物に関連するものとして、下記一般式 (A) で表され

る化合物が知られている (特開平 8-104685 号公報)。

【0017】

【化3】



【0018】 (式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^3 はエステル化されていてもよいカルボキシル基またはアシル基を、Aはアルキレン基を、Bは水素、置換されていてもよいアルキル基またはアシル基を、mおよびnはそれぞれ0または1を示す。但し、mおよびnが共に0の場合は、 R^3 は炭素数7以上のエステル化されていてもよいカルボキシル基またはアシル基を示す) しかしながら、上記一般式 (A) の化合物の用途は、カテプシンL阻害剤、骨吸収抑制剤、骨訴訟症の予防および治療薬であり、上記一般式 (I) で表される化合物がカルパイン阻害活性を有し、神経変性疾患の予防または治療薬として用いることができることは知られていない。


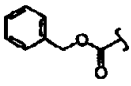

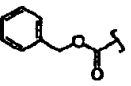

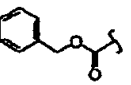

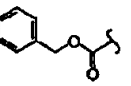

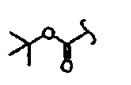

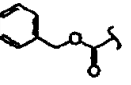

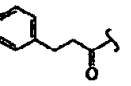

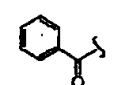

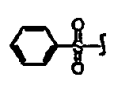

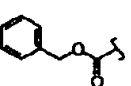

【0019】 上記一般式 (I) で表される本発明の神経変性疾患の予防または治療薬は、薬学的に許容される塩として用いることができる。かかる塩の具体例として

は、リチウム塩、ナトリウム塩、^(A)カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、またはアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を形成することができる。また、上記一般式 (I) で表される本発明の神経変性疾患の予防または治療薬は、溶媒和物又は水和物として用いることもできる。上記一般式 (I) で表される本発明の神経変性疾患の予防または治療薬に存在する不斉炭素の立体化学については、それぞれ独立して (R) 体、(S) 体、あるいは (RS) 体をとることができる。上記一般式 (I) で表される本発明の神経変性疾患の予防または治療薬の具体的な例としては、 R^3 が水素原子の場合は下記表-1に示す化合物が、 R^3 が水素原子ではない場合は下記表-2に示す化合物が挙げられる。

【0020】

【表1】


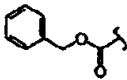

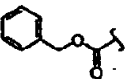

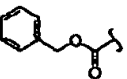

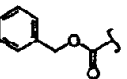

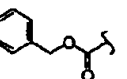
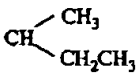







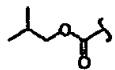

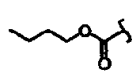

表-1

化合物番号	R ¹	R ²	
1		CH ₃	
2		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
3		CH(CH ₃) ₂	
4		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
5		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
6		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
7		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
8		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
9		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
10		CH ₃	

【0021】

【表2】











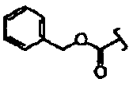

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
11		CH ₂ CH ₃	
12		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
13		CH(CH ₃) ₂	
14		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
15			
16		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
17		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
18		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
19		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
20		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0022】

【表3】


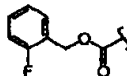

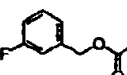

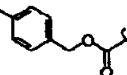

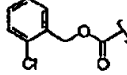

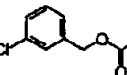

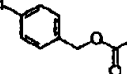

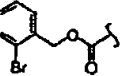

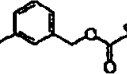

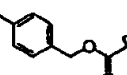

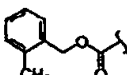

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
21	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
22	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
23	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
24	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
25	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
26	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
27	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
28	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
29	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
30		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

【0023】

【表4】


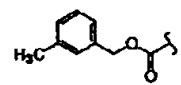

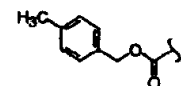

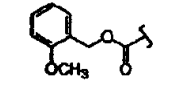

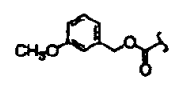

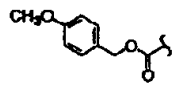

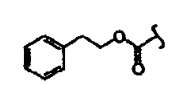

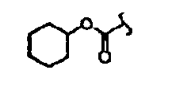

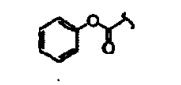



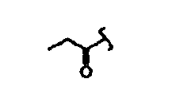

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
31		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
32		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
33		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
34		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
35		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
36		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
37		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
38		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
39		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
40		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0024】

【表5】






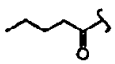

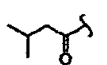



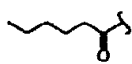

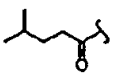

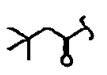





表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
41		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
42		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
43		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
44		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
45		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
46		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
47		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
48		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
49		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
50		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0025】

【表6】










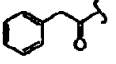

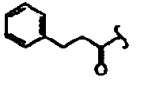

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
51		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
52		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
53		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
54		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
55		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
56		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
57		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
58		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
59	CH ₃ (CH ₂) ₅ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
60	CH ₃ (CH ₂) ₆ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0026】

【表7】


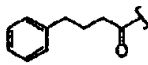

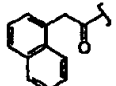

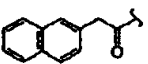

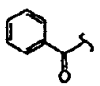

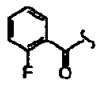

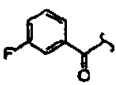

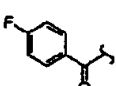

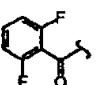

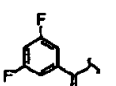

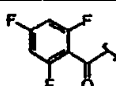

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
61	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8 \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH}_3)_2$	
62	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
63	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
64	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
65	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
66	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
67	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
68	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18} \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
69		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
70		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

【0027】

【表8】




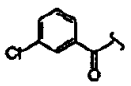

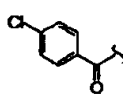



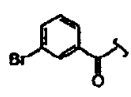

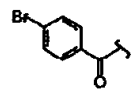



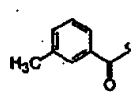

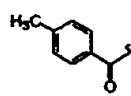

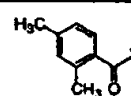

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
71		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
72		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
73		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
74		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
75		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
76		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
77		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
78		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
79		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
80		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0028】

【表9】




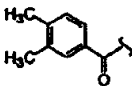

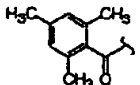



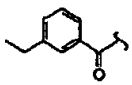

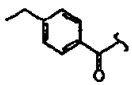



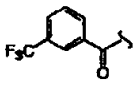

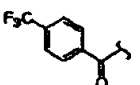

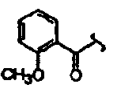

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
81		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
82		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
83		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
84		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
85		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
86		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
87		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
88		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
89		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
90		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0029】

【表10】


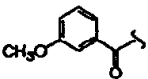

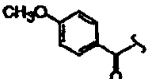

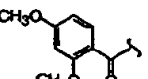

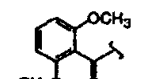

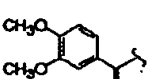

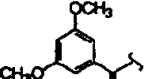

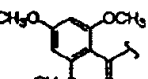

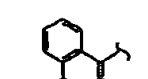

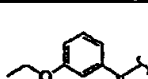

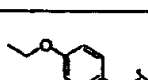

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
91		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
92		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
93		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
94		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
95		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
96		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
97		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
98		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
99		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
100		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0030】

【表11】


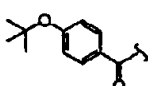

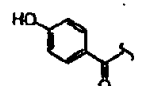

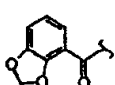

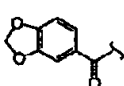

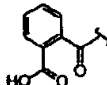

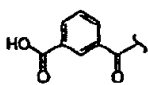

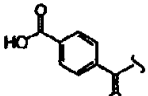

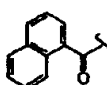

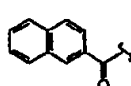



表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
101		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
102		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
103		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
104		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
105		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
106		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
107		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
108		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
109		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
110		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0031】

【表12】






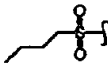















表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
111		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
112		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
113		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
114		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
115		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
116		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
117		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
118		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
119		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
120		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0032】

【表13】





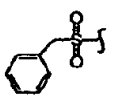

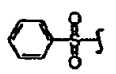

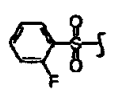

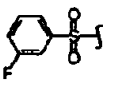

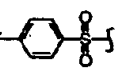

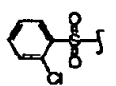

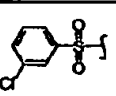

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
121		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
122		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
123		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
124	CH ₃ (CH ₂) ₅ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
125	CH ₃ (CH ₂) ₇ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
126	CH ₃ (CH ₂) ₉ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
127	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
128	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
129	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
130	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0033】

【表14】


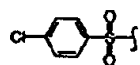

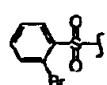

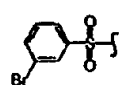

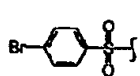

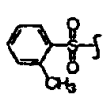

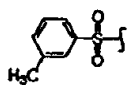

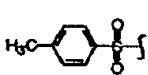

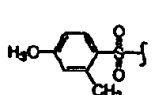

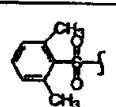

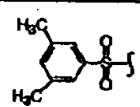

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
131	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
132	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
133	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
134		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
135		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
136		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
137		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
138		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
139		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
140		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

【0034】

【表15】


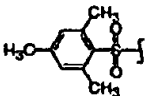

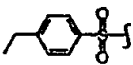

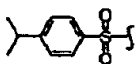

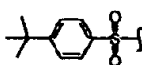

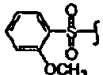

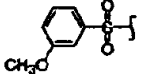

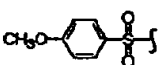

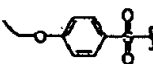

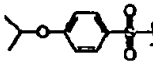

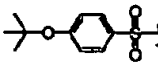

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
141		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
142		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
143		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
144		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
145		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
146		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
147		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
148		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
149		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
150		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0035】

【表16】


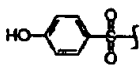

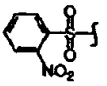

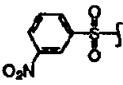

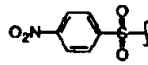



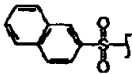

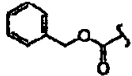



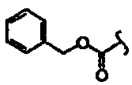

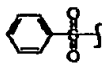

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
151		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
152		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
153		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
154		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
155		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
156		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
157		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
158		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
159		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
160		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0036】

【表17】


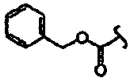

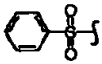

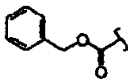

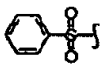



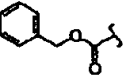

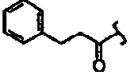

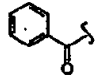

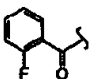

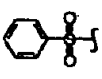

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
161		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
162		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
163		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
164		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
165		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
166		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
167		CH ₃	
168		CH ₃	
169		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
170		CH ₂ CH ₂ CH ₃	

【0037】

【表18】


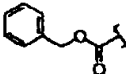

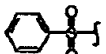

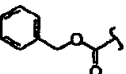

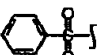

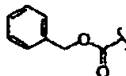

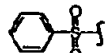

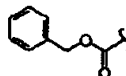



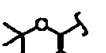

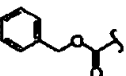

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
171		CH(CH ₃) ₂	
172		CH(CH ₃) ₂	
173		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
174		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
175		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
176		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
177		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
178		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
179		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
180		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0038】

【表19】


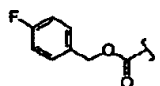

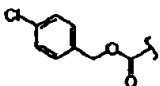

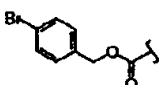

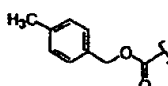

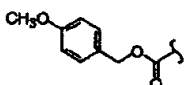





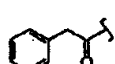

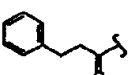



表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
181		CH ₃	
182		CH ₃	
183		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
184		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
185		CH(CH ₃) ₂	
186		CH(CH ₃) ₂	
187		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
188		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
189		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
190		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0039】

【表20】






















表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
191		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
192		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
193		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
194		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
195		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
196		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
197		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
198		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
199		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
200		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0040】

【表21】


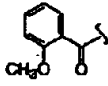





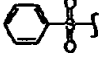

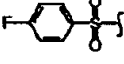

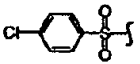

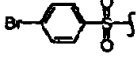

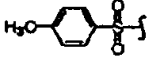

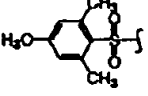

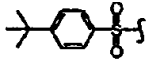

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
201		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
202		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
203		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
204		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
205		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
206		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
207		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
208		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
209		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
210		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0041】

【表22】


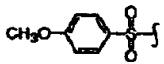

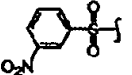

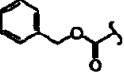

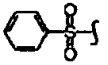

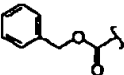

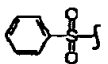

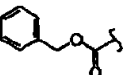

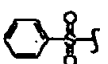

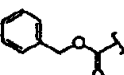

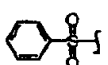

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
211		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
212		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
213		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
214		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
215		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
216		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
217		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
218		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
219		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
220		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0042】

【表23】



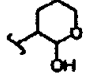
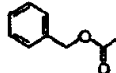
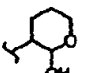
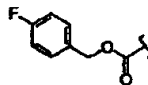
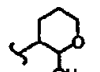
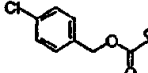
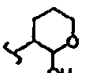
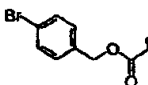
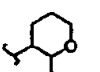
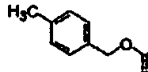
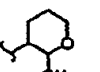
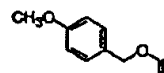
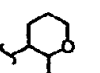

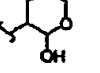

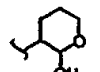

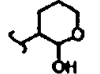
表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
221		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
222		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
223		CH ₃	
224		CH ₃	
225		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
226		CH ₂ CH ₂ CH ₃	
227		CH(CH ₃) ₂	
228		CH(CH ₃) ₂	
229		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
230		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	

【0043】

【表24】


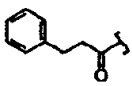

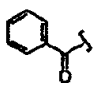

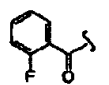

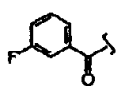

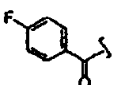

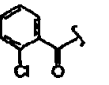

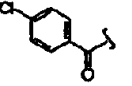

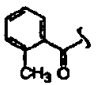

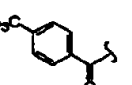

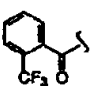

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
231		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
232		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
233		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
234		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
235		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
236		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
237		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
238		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
239		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
240		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0044】

【表25】


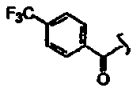

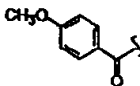

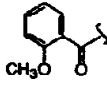





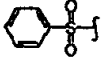

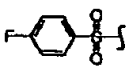

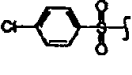

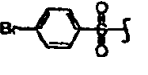

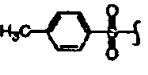

表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
241		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
242		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
243		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
244		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
245		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
426		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
247		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
248		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
249		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
250		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0045】

【表2-6】


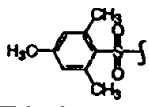

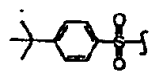

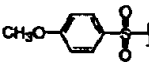

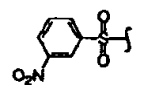













表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
251		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
252		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
253		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
254		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
255		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
256		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
257		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
258		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
259		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
260		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

[0046]

[表27]


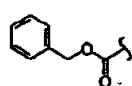


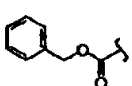


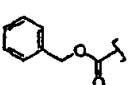


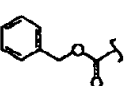


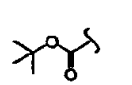


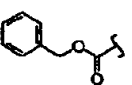


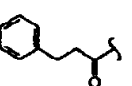


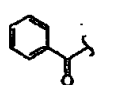


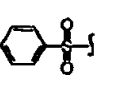


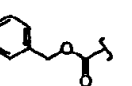


表-1 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	
261		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
262		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
263		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
264		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
265	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ O 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
266	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ O 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
267	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
268	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
269	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
270	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

【0047】

【表28】


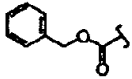


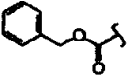


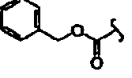


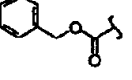


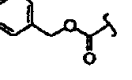
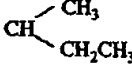





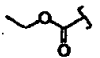


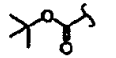


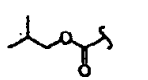


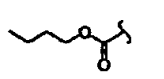


表-2

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
271		CH ₃		
272		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
273		CH(CH ₃) ₂		
274		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
275		CH ₃ CH(CH ₃) ₂		
276		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
277		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
278		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
279		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
280		CH ₃		

【0048】

【表2-9】




















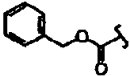


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
281		CH ₂ CH ₃		
282		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
283		CH(CH ₃) ₂		
284		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
285				
286		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
287		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
288		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
289		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
290		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0049】

【表30】


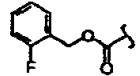


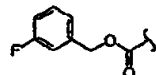


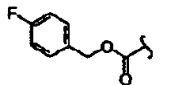


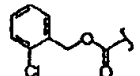


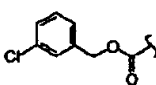


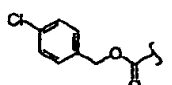


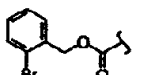


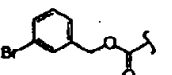


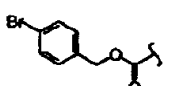


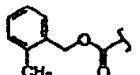


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
291	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
292	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
293	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
294	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
295	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
296	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
297	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
298	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
299	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
300		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

【0050】

【表 3-1】


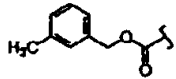


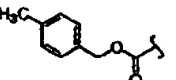


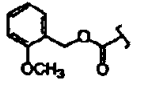


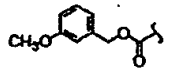


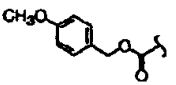


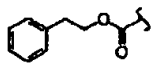


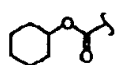


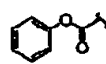








表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
301		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
302		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
303		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
304		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
305		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
306		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
307		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
308		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
309		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
310		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0051】

【表32】




















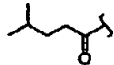











表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
311		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
312		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
313		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
314		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
315		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
316		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
317		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
318		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
319		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
320		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0052】

【表33】


























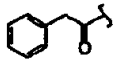


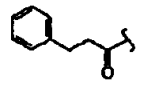


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
321		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
322		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
323		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
324		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
325		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
326		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
327		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
328		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
329	CH ₃ (CH ₂) ₅ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
330	CH ₃ (CH ₂) ₆ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0053】

【表34】





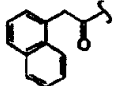


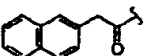


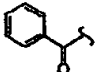





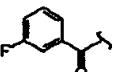


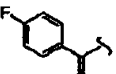





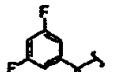


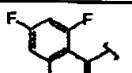


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
331	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
332	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
333	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
334	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
335	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
336	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
337	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
338	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}$ 	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
339		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
340		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

【0054】

【表35】


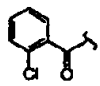


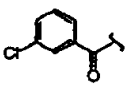


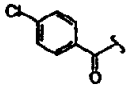


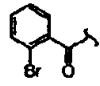


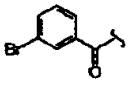


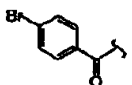


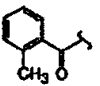


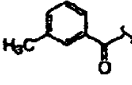


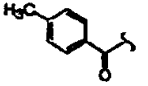


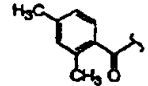


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
341		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
342		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
343		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
344		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
345		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
346		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
347		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
348		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
349		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
350		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0055】

【表36】


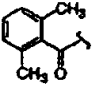


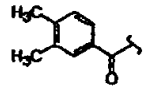


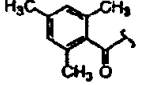


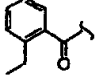


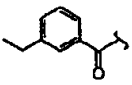


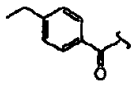


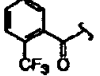


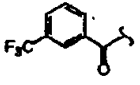


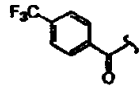


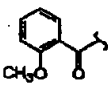


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
351		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
352		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
353		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
354		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
355		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
356		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
357		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
358		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
359		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
360		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0056】

【表37】


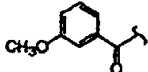


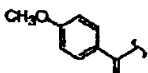


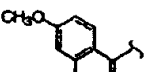


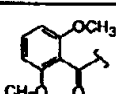


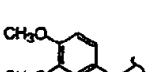


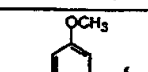


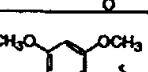


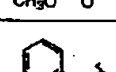


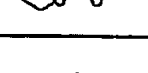


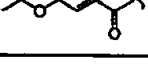


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
361		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
362		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
363		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
364		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
365		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
366		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
367		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
368		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
369		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
370		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0057】

【表38】


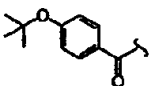


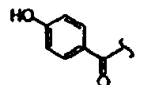


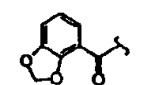


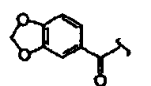


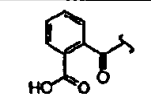


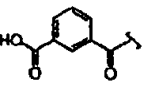


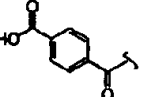


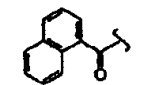


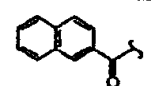


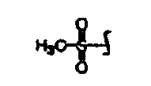


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
371		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
372		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
373		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
374		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
375		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
376		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
377		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
378		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
379		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
380		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0058】

【表39】








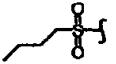























表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
381		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
382		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
383		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
384		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
385		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
386		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
387		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
388		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
389		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
390		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0059】

【表40】





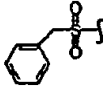

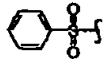

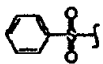



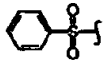

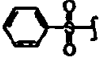

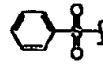

表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
391		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
392		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
393		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
394	CH ₃ (CH ₂) ₅ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
395	CH ₃ (CH ₂) ₇ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
396	CH ₃ (CH ₂) ₉ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
397	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
398	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
399	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
400	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ - 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0060】

【表41】


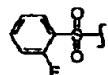


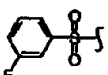


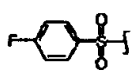


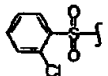


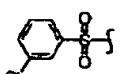


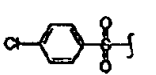


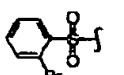


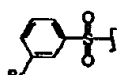


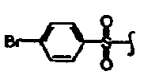


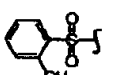


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
401	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})-$
402	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})-$
403	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})-$
404		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})-$
405		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})-$
406		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
407		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
408		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
409		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
410		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$

【0061】

【表4-2】


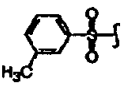


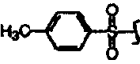


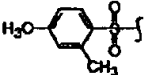


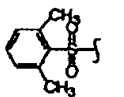


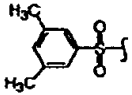


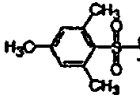


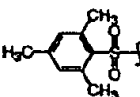


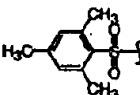


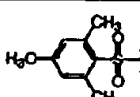


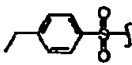


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
411		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
412		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
413		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
414		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
415		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
416		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
417		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
418		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
419		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
420		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0062】

【表43】


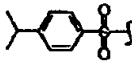


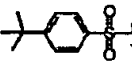


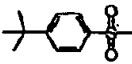


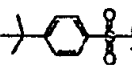





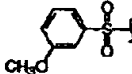


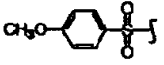


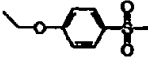


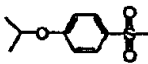


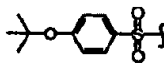


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
421		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
422		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
423		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
424		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
425		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
426		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
427		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
428		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
429		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
430		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0063】

【表44】


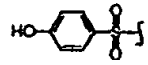


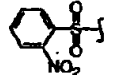


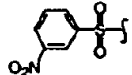


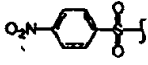


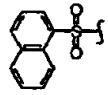


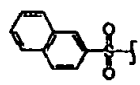


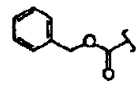


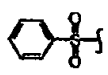


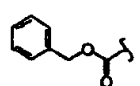


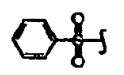


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
431		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
432		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
433		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
434		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
435		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
436		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
437		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
438		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
439		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
440		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0064】

【表45】


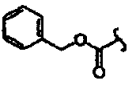


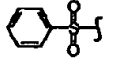


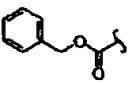


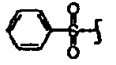


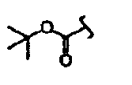


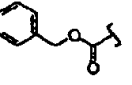


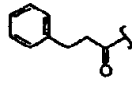


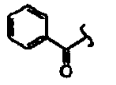


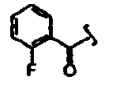


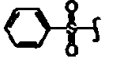


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
441		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
442		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
443		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
444		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
445		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
446		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
447		CH ₃		
448		CH ₃		
449		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
450		CH ₂ CH ₂ CH ₃		

【0065】

【表46】


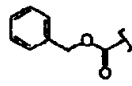


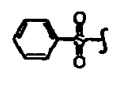


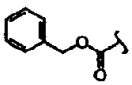


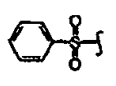


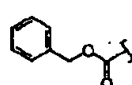


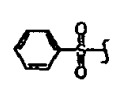


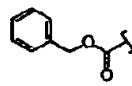


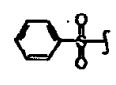


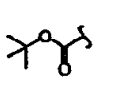


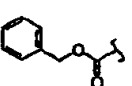


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
451		CH(CH ₃) ₂		
452		CH(CH ₃) ₂		
453		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
454		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
455		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
456		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
457		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
458		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
459		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
460		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0066】

【表47】


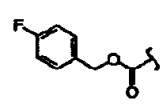
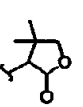

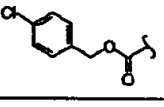
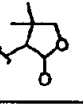

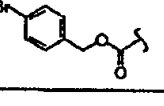
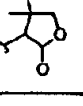

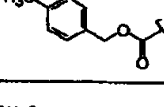
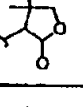

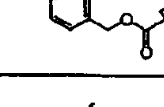
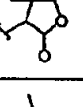


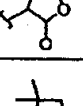

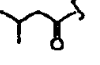
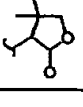

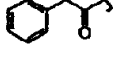
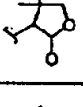

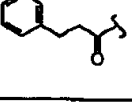
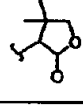

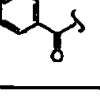
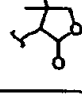

表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
461		CH ₃		
462		CH ₃		
463		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
464		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
465		CH(CH ₃) ₂		
466		CH(CH ₃) ₂		
467		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
468		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
469		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
470		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0067】

【表48】





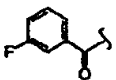


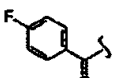





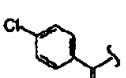





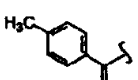





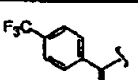


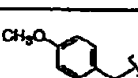


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
471		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
472		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
473		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
474		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
475		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
476		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
477		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
478		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
479		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
480		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0068】

【表49】


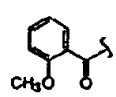
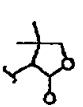







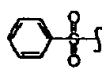


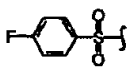


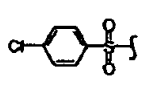


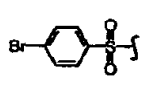


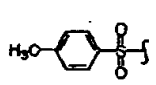


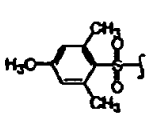
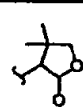

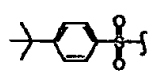


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
481		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
482		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
483		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
484		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
485		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
486		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
487		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
488		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
489		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
490		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0069】

【表50】


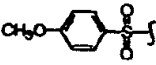


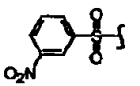


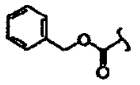


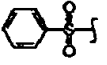


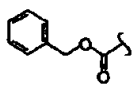


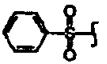


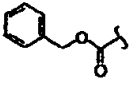


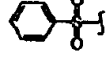


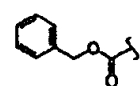


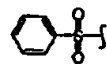


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
491		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
492		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
493		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
494		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
495		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
496		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
497		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
498		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
499		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
500		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0070】

【表51】





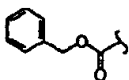


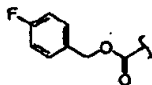


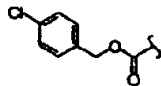


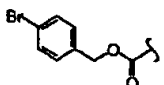


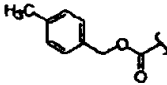


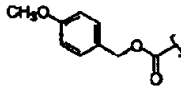








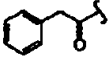


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
501		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
502		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
503		CH ₃		
504		CH ₃		
505		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
506		CH ₂ CH ₂ CH ₃		
507		CH(CH ₃) ₂		
508		CH(CH ₃) ₂		
509		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
510		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		

【0071】

【表52】


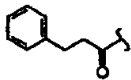


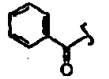





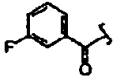


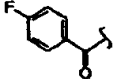


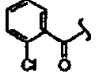


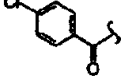





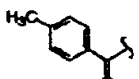





表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
511		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
512		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
513		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
514		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
515		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
516		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
517		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
518		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
519		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
520		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0072】

【表53】


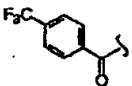


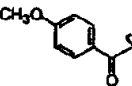


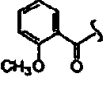








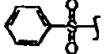


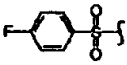


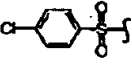


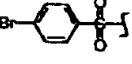


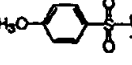


表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
521		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
522		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
523		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
524		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
525		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
526		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
527		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
528		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
529		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
530		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0073】

【表54】


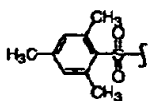


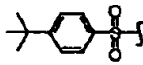


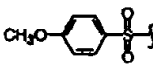


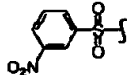




















表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
531		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
532		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
533		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
534		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
535		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
536		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
537		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
538		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
539		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
540		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0074】

【表55】

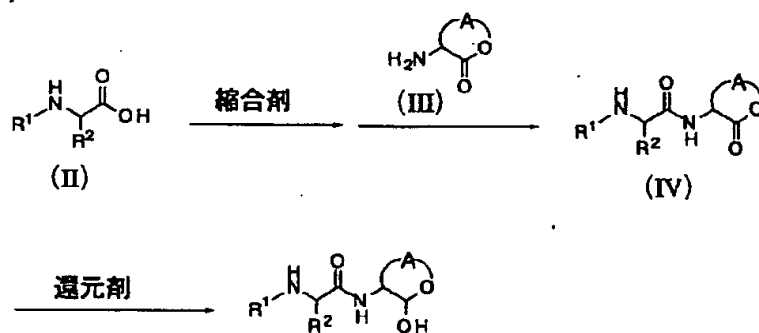
表-2 (つづき)

化合物番号	R ¹	R ²		R ³
541		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
542		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
543		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
544		CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
545	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ O 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
546	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ O 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
547	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
548	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
549	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
550	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ 	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

【0075】上記一般式(I)で表される神経変性疾患の予防または治療薬の有効成分は、例えば次のような方法で製造することができる。

【0076】
【化4】

製造法 1



【0077】（上記一般式において、 R^1 、 R^2 、およびAは既に定義した通りである）

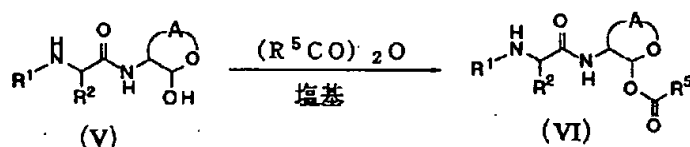
上記一般式（II）で示されるアミノ酸誘導体を、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール、オキサリルクロリド、クロル蟻酸イソブチル、塩化チオニル等の縮合剤と反応させてカルボン酸を活性化させ、次に上記一般式（III）で示されるラクトン誘導体を反応させると、上

記一般式（IV）で示される化合物が得られる。この縮合反応に用いる溶媒は、各縮合剤に適した溶媒を適宜選んで使用すればよく、また反応条件等も各縮合剤に適した条件で行なえばよい。次に得られた化合物（IV）を水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム／塩化セリウム等の還元剤で処理すると上記一般式（V）で表される化合物を得ることができる。

【0078】

【化5】

製造法 2



【0079】（上記一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^5 、およびAは既に定義した通りである）

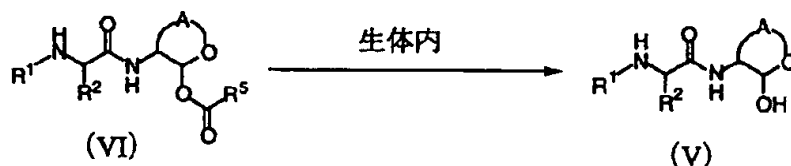
製造法1により製造した化合物（V）を、塩化メチレン、1，2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン等の有機溶媒に溶解し、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、上記一般式 $(R^5CO)_2O$ で表わされる酸無水物を反応させると、上記式（VI）で表わされる化合物を得ることができる。この反応は、無溶媒で行なうこともできる。

【0080】上記の一連の操作において、官能基の保護、脱保護が必要になる場合もあるが、その際の保護基はその官能基に適したものを選択し、実験操作も文献公

知の方法を用いて行なえばよい。上記一般式（I）で表わされる化合物のうち、 R^3 が水素原子の化合物（V）は、システインプロテアーゼの一つであるカルパインに対して強い阻害活性を示す。また、 R^3 が R^5-CO- （ R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表わす）の化合物（VI）は、カルパインに対して強い阻害活性を示すラクツール誘導体（V）のプロドラッグとして用いることができる。すなわち、化合物（VI）を経口投与すると、腸管等から吸収された後、生体内の酵素などの働きによりすみやかに活性本体であるラクツール誘導体（V）が遊離されてくる。

【0081】

【化6】



【0082】カルパインは通常は安定な前駆体として細胞内に存在しており、何らかの原因で細胞内カルシウム

濃度が上昇するとカルシウムがカルパインに結合し、自己消化により活性化体に変化して蛋白分解酵素として働

くようになる。 β アミロイドはアルツハイマー病患者の脳に見られる特徴的な病理学的所見の一つである老人斑の主要成分であり、その前駆体であるアミロイド前駆体蛋白 (APP) が蛋白分解酵素により切断を受け産生される。その切断酵素として、カルパインの関与が示唆されている。(Biochemistry、33巻、4550ページ、1994年)。その証明の一つとして、APPを過剰発現させた細胞からの β アミロイドの分泌をカルパイン阻害剤が抑制したという報告がある(Neuron、14巻、651ページ、1995年)。

【0083】また、 β アミロイドの毒性発現機序として細胞内カルシウムの恒常性の崩壊が示唆されており(Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.、90巻、567ページ、1993年)、異常な細胞内カルシウムレベルの上昇がカルパインの異常活性化を引き起こし、細胞死に至ると考えられている。一方、アルツハイマー病患者および正常人の死後脳中のカルパインの前駆体と活性化体の比率を調べたところ、アルツハイマー病患者の脳で有意に活性化されたカルパインが増えていることが証明された(Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.、90巻、2628ページ、1993年)。この結果は、アルツハイマー病患者においてカルパインの活性化体の増加が神経細胞死を引き起こす引き金になっていることを示唆している。

【0084】以上の理由により、脳内のカルパインの活性を抑制する化合物はアルツハイマー病の予防または治療薬になると考えられる。アルツハイマー病そのものの動物モデルは報告されていないので、我々は微小管関連蛋白2 (MAP2) の分解抑制モデルを検討した。MAP2は細胞骨格蛋白の一つであり、神経細胞の樹状突起に非常に高濃度で存在し、微小管間および微小管とニューロフィラメント間の架橋構造の主要成分であり、脳の可塑性と深いかわりを持っている(Scientific American、259巻、56ページ、1988年)。また、MAP2はカルパインの非常によい生体内基質の一つであり、MAP2分解は脳内カルパインの活性化の指標になりえることが示唆されている(Annals of the New York Academy of Sciences、568巻、198ページ、1989年)。したがって、脳内のMAP2分解を抑制する物質は、脳内のカルパインの働きを抑制している可能性が強く、前述の理由より、その物質はアルツハイマー病の予防または治療薬になると考えられる。

【0085】神経細胞の樹状突起に存在するミエリン結合蛋白がカルパインにより分解されるという報告がある(Journal of Neurochemistry、47巻、1007ページ、1986年)。したがっ

て、カルパインの阻害剤が神経細胞の脱髄によって起こるといわれる疾患、例えば多発性硬化症、末梢神経のニューロパシーなどに対して効果があると考えられる。

【0086】うさぎの頭部外傷モデルにおいて、カルパインが活性化されていることが報告されており(Neurochemical Research、16巻、483ページ、1991年)、またラットの頭部外傷モデルにおいて、カルパイン阻害剤であるロイペプチンを投与することにより、神経細胞の軸索の保護作用が観察されている(Journal of Neurosurgery、65巻、92ページ、1986年)。したがって、カルパインの阻害剤は頭部外傷における意識障害改善や運動障害改善等の効果があると考えられる。

【0087】本発明の薬剤を臨床に応用するに際し、治療上有効な成分の担体成分に対する割合は、通常、1重量%から90重量%である。本発明の薬剤は顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の剤形にして経口投与してもよいし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与又は皮下投与してもよい。また、坐剤として用いることもできる。また、注射用の粉末にして用事調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口に適した医薬用の有機又は無機の、固体又は液体の担体もしくは希釈剤を本発明薬剤を調製するために用いることができる。固体製剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が用いられる。経口投与のための液体製剤、すなわち乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤等は、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油等を含む。この製剤は、不活性な希釈剤以外に補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤等を含むことができる。液体製剤にしてゼラチンのような吸収される物質のカプセル中に含ませてもよい。非経口投与の製剤、すなわち注射剤、坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。坐剤に用いられる基剤としては、例えばカカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾール等が挙げられる。製剤の調製方法は常法によればよい。

【0088】臨床投与量は、経口投与により用いられる場合には、成人に対し有効成分の化合物として、一般には一日量0.01~1000mgであるが、年齢、病態、症状により適宜増減することがさらに好ましい。前記一日量の本発明薬剤は、一日に一回、又は適当な間隔を置いて一日に2もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一日量0.001~100mgを連続投与又は間欠投与することが望ましい。

【0089】

【実施例】以下、参考例、実施例、および試験例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、これらに限定されるものではない。

【0090】参考例1 (S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフランの製造

塩化チオニル6mlを-5℃に冷却し、N-フェニルスルホニル-L-ロイシン998mgを加えて-5℃で10分間攪拌した後、室温に戻しさらに3時間攪拌した。つぎに反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にトルエン10mlを加え濃縮し残渣として粗なN-フェニルスルホニル-L-ロイシルクロリドを得た。得られた粗なN-フェニルスルホニル-L-ロイシルクロリドを塩化メチレン20mlに溶かし、氷冷下L-ホモセリンラクトン塩酸塩443mgおよびトリエチルアミン0.946mlを加えた。反応液を氷冷下15分間攪拌した後さらに室温で1.5時間攪拌した。反応終了後反応液に希塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥してからこれを濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル10mlおよびヘキサン20mlを加え攪拌し生成した結晶を濾取し目的物861mgを得た。

【0091】収率：76%

融点：183-184℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3331, 3256, 1772, 1649.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.67 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.45-1.56 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.45 (ddd, $J=9.3$ Hz, 9.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=7.2$ Hz, 1.5 Hz, 2H).

【0092】実施例1 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン (表-1の化合物番号135)の製造

参考例1で得られた(S)-3-((S)-2-フェニルスルホニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン413mgを塩化メチレン60mlに溶解し、-78℃に冷却した。つぎにこれに1.01mol/lの水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液3.81mlを加えた。3時間後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、室温に戻したのちセライトで濾過し、セライトを酢酸エチ

ルでよく洗浄した。濾液を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥してからこれを濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒30%ヘキサン含有酢酸エチル)で精製し、目的物191mgを得た。

【0093】収率：46%

融点：162℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3337, 3260, 1649.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, δ): 0.72 (d, $J=6.6$ Hz, 2.7H), 0.78 (d, $J=6.3$ Hz, 0.3H), 0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 2.7H), 0.86 (d, $J=6.3$ Hz, 0.3H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.09 (m, 0.9H), 2.25 (m, 0.1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.99-4.12 (m, 2H), 4.95 (s, 0.1H), 5.03 (d, $J=3.6$ Hz, 0.1H), 5.15 (dd, $J=3.9$ Hz, 3.9 Hz, 0.9H), 5.63 (d, $J=3.9$ Hz, 0.9H), 6.68 (d, $J=9.3$ Hz, 0.1H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, 0.9H), 6.89 (d, $J=7.8$ Hz, 0.9H), 7.14 (d, $J=7.2$ Hz, 0.1H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.85 (m, 2H).

【0094】実施例2 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号405)の製造

参考例1で得られた(S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン244mgを塩化メチレン35mlに溶解して-78℃に冷却し、1.01mol/lの水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液1.91mlを加えた。-78℃で3時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、室温に戻したのちセライトで濾過し、セライトを酢酸エチルでよく洗浄した。濾液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥してからこれを濾過した。濾液を濃縮し、粗な(3S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン (実施例1の化合物)を得た。これをピリジン1mlに溶かし、氷冷下無水酢酸1.5mlを加えてから氷冷下で9時間攪拌した後、メタノール1.5mlを加え濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してからこれを濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル2.5mlおよびヘキサン2.5mlを加え攪拌し生成した結晶を濾取し目的物120mgを得た。

【0095】収率：44%

融点：177-178 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3409, 3100, 1753, 1659.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.54 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.95 (ddd, $J=9.3$ Hz, 9.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.14 (ddd, $J=9.3$ Hz, 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.87 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.86 (dd, $J=7.2$ Hz, 1.5 Hz, 2H).

参考例1、実施例1、および実施例2と同様の方法により、実施例3から実施例42の化合物を製造した。以下、その物性値を記す。

【0096】実施例3 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルオキシカルボニルアミノ)パレリルアミノ)-2-テトラヒドロフランオール (表-1の化合物番号26) の製造

IR (KBr, cm^{-1}) : 3410, 3301, 1696, 1649, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.83-0.98 (m, 9H), 1.25 (m, 22H), 1.43-1.70 (m, 5H), 1.70-1.95 (m, 1H), 2.23-2.52 (m, 1H), 3.89 (m, 0.7H), 3.95-4.24 (m, 5H), 4.34 (m, 1H), 4.50 (s, 0.3H), 5.22-5.44 (m, 2H), 6.72 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

【0097】実施例4 (3S)-3-((S)-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフランオール (表-1の化合物番号30) の製造

融点：40-43 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3306, 1705, 1657.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.92 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.29 (m, 0.5H), 2.41 (m, 0.5H), 3.51 (s, 0.5H), 3.74 (s, 0.5H), 3.85 (ddd, $J=8.0$ Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 0.5H), 3.97 (m, 0.5H), 4.10 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.09 (s, 1H),

5.10 (s, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.35 (d, $J=6.5$ Hz, 0.5H), 5.38 (d, $J=8.2$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J=6.0$ Hz, 0.5H), 6.57 (d, $J=6.0$ Hz, 0.5H), 7.33 (m, 5H).

【0098】実施例5 (3S)-3-((S)-2-(2-クロロベンジロキシカルボニルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフランオール (表-1の化合物番号34) の製造

融点：46-49 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3308, 1707, 1657, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.94 (m, 6H), 1.48-1.86 (m, 4H), 2.32 (m, 0.6H), 2.48 (m, 0.4H), 2.90 (s, 0.4H), 3.09 (s, 0.6H), 3.88 (ddd, $J=7.8$ Hz, 7.8 Hz, 7.8 Hz, 0.6H), 4.01 (m, 0.4H), 4.11 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.25 (m, 2H), 6.18 (s, 0.4H), 6.45 (d, $J=7.6$ Hz, 0.6H), 7.26 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

【0099】実施例6 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-(4-メチルベンジロキシカルボニルアミノ)パレリルアミノ)-2-テトラヒドロフランオール (表-1の化合物番号42) の製造

IR (KBr, cm^{-1}) : 3310, 1703, 1657, 1539.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.93 (m, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.58-1.86 (m, 3H), 2.29 (m, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 0.5H), 2.91 (s, 0.5H), 3.03 (s, 0.5H), 3.87 (ddd, $J=7.8$ Hz, 7.8 Hz, 7.8 Hz, 0.5H), 3.97 (m, 0.5H), 4.10 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 6.20 (s, 0.5H), 6.44 (s, 0.5H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (m, 2H).

【0100】実施例7 (3S)-3-((S)-2-シクロヘキシルオキシカルボニルアミノ-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフランオール (表-1の化合物番号47) の製造

融点：28-30 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3310, 1696, 1657, 1539.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.95 (m, 6H), 1.29 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.85

(m, 2H), 2.36 (m, 0.5H), 2.48 (m, 0.5H), 2.85 (s, 0.5H), 3.06 (s, 0.5H), 3.89 (ddd, J=7.8Hz, 7.8Hz, 0.5H), 4.02 (m, 0.5H), 4.14 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.26 (m, 0.5H), 5.32 (m, 0.5H), 6.22 (s, 0.5H), 6.47 (s, 0.5H).

【0101】実施例8 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデカノイルアミノパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号64)の製造

融点: 99~101℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3298, 1636, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.81-1.05 (m, 9H), 1.25 (m, 22H), 1.42-1.73 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.04 (m, 0.3H), 3.57 (m, 0.7H), 3.89 (m, 0.7H), 4.02 (m, 0.3H), 4.12 (m, 1H), 4.23-4.53 (m, 2H), 5.27 (s, 0.3H), 5.33 (d, J=4.3Hz, 0.7H), 5.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 0.3H), 6.61 (d, J=8.3Hz, 0.7H).

【0102】実施例9 (3S)-3-((S)-2-ヘキサデカノイルアミノ-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号65)の製造

融点: 94-96℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3414, 3297, 1715, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.81-1.01 (m, 9H), 1.25 (m, 24H), 1.40-1.80 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.32 (m, 0.6H), 2.41 (m, 0.4H), 3.83 (m, 0.6H), 4.02 (m, 0.4H), 4.10 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.27 (s, 0.4H), 5.32 (d, J=4.6Hz, 0.6H), 6.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.5Hz, 0.4H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 0.6H).

【0103】実施例10 (3S)-3-((S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号75)の製造

融点: 62-64℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3306, 1644, 1534.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.80-1.07 (m, 6H), 1.59-2.01 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.97-4.20 (m, 1.6H), 4.24-4.45 (m, 1.4H), 4.68 (m, 1H), 5.31 (d, J=2.5Hz, 0.6H), 5.35 (dd, J=4.2Hz, 4.1Hz, 0.4H), 6.87 (m, 1H), 7.02-7.20 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.00 (m, 1H).

【0104】実施例11 (3S)-3-((S)-2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号83)の製造

融点: 93-96℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3295, 1636.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.95 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.97 (d, J=5.7Hz, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.31 (m, 0.7H), 2.42 (m, 0.3H), 3.41 (s, 0.3H), 3.86 (s, 0.7H), 3.87 (ddd, J=8.4Hz, 8.4Hz, 8.4Hz, 0.7H), 4.02 (ddd, J=7.8Hz, 7.8Hz, 7.8Hz, 0.3H), 4.12 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.30 (s, 0.3H), 5.35 (d, J=4.5Hz, 0.7H), 6.71 (d, J=8.1Hz, 0.7H), 6.76 (d, J=6.9Hz, 0.3H), 6.87 (d, J=6.4Hz, 0.7H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 0.3H), 7.39 (dd, J=8.4Hz, 1.8Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4Hz, 2.1Hz, 2H).

【0105】実施例12 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)パレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号89)の製造

融点: 101-102℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1634, 1545, 1504.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.80-1.07 (m, 6H), 1.60-1.95 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.45 (d, J=2.9Hz, 0.6H), 3.90 (m, 0.4H), 3.97-4.19 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.30 (d, J=2.9Hz, 0.6H), 5.35 (dd, J=6.7Hz, 6.7Hz, 0.6H), 6.74 (d,

J=8.5 Hz, 0.4 H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.7 Hz, 0.6 H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 2H).

【0106】実施例13 (3S)-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号131)の製造

IR (KBr, cm^{-1}) 3337, 1647, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85-0.98 (m, 9H), 1.23-1.47 (m, 29H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.88-4.21 (m, 4H), 4.25-4.53 (m, 1H), 5.24-5.34 (m, 1H), 6.44 (m, 0.6H), 6.75 (m, 0.4H).

【0107】実施例14 (3S)-3-((S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号141)の製造

融点: 112-115°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3335, 3264, 1649.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.76 (d, J=6.3 Hz, 0.6H), 0.80 (d, J=6.3 Hz, 2.4H), 0.87 (d, J=6.9 Hz, 0.6H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 2.4H), 1.48 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.11 (m, 0.8H), 2.40 (m, 0.2H), 3.67 (ddd, J=6.9 Hz, 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 0.8H), 3.94 (m, 0.2H), 4.05-4.21 (m, 2H), 5.18 (s, 0.2H), 5.25 (d, J=4.5 Hz, 0.8H), 5.31 (d, J=9.9 Hz, 0.2H), 5.35 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 5.94 (d, J=7.8 Hz, 0.2H), 6.23 (d, J=7.8 Hz, 0.8H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H).

【0108】実施例15 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)パレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号151)の製造

融点: 75-77°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3328, 1657, 1605, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.67 (d, J=6.3 Hz, 1.35H), 0.68 (d, J=6.3 Hz, 1.65H), 0.83 (d, J=6.4 Hz, 1.3

5H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 1.65H), 1.38-1.72 (m, 4H), 2.11 (m, 0.65H), 2.29 (s, 3H), 2.31 (m, 0.45H), 2.63 (s, 6H), 3.61 (m, 1H), 3.72 (d, J=3.0 Hz, 0.45H), 3.74-3.98 (m, 1H), 3.98-4.24 (m, 2.55H), 5.23 (d, J=3.0 Hz, 0.45H), 5.28 (dd, J=3.9 Hz, 3.9 Hz, 0.55H), 5.46 (d, J=8.6 Hz, 0.45H), 5.60 (d, J=8.0 Hz, 0.55H), 6.38 (d, J=7.4 Hz, 0.45H), 6.54 (d, J=8.0 Hz, 0.55H), 6.95 (s, 2H).

【0109】実施例16 (3S)-3-((S)-2-(4-tert-ブチルフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号154)の製造

融点: 140-141°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3362, 3161, 1647, 1535.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.74 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.15-1.41 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 3H), 4.80 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.7 Hz, 1H).

【0110】実施例17 (3S)-3-((S)-2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号157)の製造

融点: 153-155°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3362, 3150, 1647, 1597, 1535, 1501.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.69 (m, 0.6H), 0.76 (d, J=6.5 Hz, 2.7H), 0.82 (d, J=6.7 Hz, 2.7H), 1.15-1.45 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.60-3.90 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.89 (d, J=4.6 Hz, 0.9H), 4.99 (m, 0.1H), 6.09 (d, J=4.6 Hz, 0.9H), 6.41 (d, J=2.7 Hz, 0.1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60-7.80 (m, 3.1H), 7.94 (d, J=6.9 Hz, 0.9H).

【0111】実施例18 (3S)-3-((S)-4

ーメチルー2ー(2-ナフチルスルホニルアミノ)バレル
リルアミノ}ー2-テトラヒドロフランール(表-1の
化合物番号166)の製造

融点:102-104℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3351, 1655, 1541.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.5H), 0.65-0.90 (m, 4.5H), 1.14-1.68 (m, 5H), 3.25 (m, 0.5H), 3.57-3.91 (m, 3.5H), 4.73 (s, 0.5H), 4.89 (dd, $J=4.3\text{Hz}$, 4.3Hz, 0.5H), 5.98 (s, 0.5H), 6.32 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 0.5H), 7.60-7.80 (m, 3.5H), 7.93 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 0.5H), 7.98-8.17 (m, 4H), 8.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H).

【0112】実施例19 (3S)-4-メチルー3-
(S)-4-メチルー2-フェニルスルホニルアミノ
バレルリルアミノ}ー2-テトラヒドロフランール(表-
1の化合物番号180)の製造

融点:116-121℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3356, 3272, 1655.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.70 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2.1H), 0.71 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 0.9H), 0.86 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2.1H), 1.04 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 0.9H), 1.50 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.12 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 0.3H), 5.25 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 0.7H), 5.35 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 0.7H), 5.40 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 0.3H), 6.34 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 0.3H), 6.37 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 0.7H), 7.49-7.62 (m, 3H), 7.88 (m, 2H).

【0113】実施例20 (2S, 3S)-2-アセト
キシ-3-(S)-4-メチルー2-テトラデシルオ
キシカルボニルアミノバレルリルアミノ}テトラヒドロフ
ラン(表-2の化合物番号296)の製造

融点:114~115℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1748, 1696, 1653, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.82-1.01 (m, 9H), 1.26 (m, 22H), 1.42-1.75 (m, 5H), 1.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 3.88-4.20

(m, 5H), 4.59 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 6.16 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H).

【0114】実施例21 (2S, 3S)-2-アセト
キシ-3-(S)-2-ベンジロキシカルボニルアミ
ノー4-メチルバレルリルアミノ}テトラヒドロフラン
(表-2の化合物番号300)の製造

融点:162-164℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3310, 1637, 1655, 1535.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.94 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.11 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 3.93 (ddd, $J=7.8\text{Hz}$, 7.8Hz, 7.8Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.04 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.25 (m, 5H).

【0115】実施例22 (2S, 3S)-2-アセト
キシ-3-(S)-4-メチルー2-ペンタデカノイ
ルアミノバレルリルアミノ}テトラヒドロフラン(表-2
の化合物番号334)の製造

融点:129-130℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3297, 1748, 1642, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.78-1.05 (m, 9H), 1.25 (m, 22H), 1.42-1.70 (m, 3H), 1.70-2.00 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

【0116】実施例23 (2S, 3S)-2-アセト
キシ-3-(S)-2-ヘキサデカノイルアミノー4
-メチルバレルリルアミノ}テトラヒドロフラン(表-2
の化合物番号335)の製造

融点:137℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3297, 1748, 1642, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.78-1.01 (m, 9H), 1.25 (m, 24H), 1.42-1.70 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m,

1H), 5.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.17 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.57 (d, J=10.0Hz, 1H).

【0117】実施例24 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表-2の化合物番号345)の製造

融点: 165-166℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3343, 3304, 1748, 1694, 1640, 1551.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.96 (d, J=5.7Hz, 3H), 0.98 (d, J=5.7Hz, 3H), 1.58-1.95 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 3.95 (dd, J=9.0Hz, 9.0Hz, 7.4Hz, 1H), 4.14 (ddd, J=9.0Hz, 9.0Hz, 2.9Hz, 1H), 4.55-4.75 (m, 2H), 6.19 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.4Hz, 0.5H), 7.02 (d, J=7.4Hz, 0.5H), 7.15 (dd, J=8.2Hz, 7.5Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=6.8Hz, 6.8Hz, 0.9Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.06 (ddd, J=6.8Hz, 6.8Hz, 1.9Hz, 1H).

【0118】実施例25 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表-2の化合物番号353)の製造

融点: 204-205℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1746, 1674, 1635.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.96 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.58-1.78 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.14 (ddd, J=8.6Hz, 8.6Hz, 2.9Hz, 1H), 4.55-4.70 (m, 2H), 6.20 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.73 (d, J=6.7Hz, 2H).

【0119】実施例26 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルパレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表-2の化合物番号401)の製造

NMR (CDCl_3 , δ): 0.86-0.97 (m, 9H), 1.21-1.41 (m, 30H), 1.45-1.89 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.

98 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.18 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.6Hz, 1H).

【0120】実施例27 (2S, 3S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノ)パレリルアミノ-2-ピバロイルオキシテトラヒドロフラン(表-2の化合物番号410)の製造

融点: 165-166℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3293, 1640.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.64 (d, J=5.9Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.48 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.94 (ddd, J=9.1Hz, 9.1Hz, 9.1Hz, 1H), 4.10 (ddd, J=9.1Hz, 9.1Hz, 3.1Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.07 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.10 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.1Hz, 2H).

【0121】実施例28 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルパレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表-2の化合物番号416)の製造

融点: 136-137℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3335, 3258, 1744, 1651, 1535.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.61 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.35-1.62 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.97 (ddd, J=9.1Hz, 9.1Hz, 9.1Hz, 1H), 4.14 (ddd, J=9.1Hz, 9.1Hz, 2.9Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.09 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.15 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 2H).

【0122】実施例29 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)パレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表-2の化合物番号426)の製造

融点: 158-159℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3416, 3191, 1755, 1661, 1605, 1535.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.56 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 3.56 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.00 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

【0123】実施例30 (2S, 3S) -3- { (S) -2- (4-tert-ブチルフェニルスルホニルアミノ) -4-メチルパレリルアミノ } -2-ピバロイルオキシテトラヒドロフラン (表-2の化合物番号434) の製造

融点: 166-167℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3360, 1728, 1682, 1665, 1547.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.55 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.38-1.82 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.12 (ddd, J=9.0 Hz, 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.05 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.10 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 2H).

【0124】実施例31 (2S, 3S) -2-アセトキシ-3- { (S) -2- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) -4-メチルパレリルアミノ } テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号437) の製造

融点: 157-158℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3329, 3273, 1746, 1659, 1597, 1544, 1501.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.54 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.81 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 2H).

【0125】実施例32 (2S, 3S) -2-アセトキシ-3- { (S) -4-メチル-2- (2-ナフチルスルホニルアミノ) パレリルアミノ } テトラヒドロフラン

ン (表-2の化合物番号446) の製造

融点: 158-159℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3337, 3275, 1723, 1676, 1543.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.48 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.33-1.75 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.19 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.87-8.03 (m, 3H), 8.44 (s, 1H).

【0126】実施例33 (3S) -3- { (S) -2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルパレリルアミノ } -2-テトラヒドロフラン (表-1の化合物番号66) の製造

融点: 79-82℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3300, 1637, 1543.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90-1.03 (m, 9H), 1.25 (m, 26H), 1.45-1.70 (m, 5H), 1.70-1.95 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 1H), 3.78-4.18 (m, 2H), 4.20-4.60 (m, 2H), 5.12-5.18 (m, 1H), 6.13 (d, J=8.4 Hz, 0.6 H), 6.22 (d, J=8.3 Hz, 0.4 H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 0.6 H), 6.82 (d, J=7.0 Hz, 0.4 H).

【0127】実施例34 (2S, 3S) -2-アセトキシ-3- { (S) -2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルパレリルアミノ } テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号336) の製造

融点: 127-128℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3297, 1750, 1642, 1545.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.82-0.98 (m, 9H), 1.25 (m, 26H), 1.43-1.70 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.20 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.6 Hz, 1H).

【0128】実施例35 (3S) -3- { (S) -4

ーメチルー2ートリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)ー2ーテトラヒドロフラノール(表ー1の化合物番号25)の製造

融点: 75ー76℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3302, 1696, 1649, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.89ー1.02 (m, 9H), 1.15ー1.40 (m, 19H), 1.45ー1.75 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.96ー4.25 (m, 4.6H), 4.35 (m, 1H), 4.48 (s, 0.4H), 5.27 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 0.6H), 5.33 (dd, $J=3.8\text{Hz}$, 3.8Hz, 0.4H), 5.40 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H).

【0129】実施例36 (2S, 3S)ー2ーアセトキシー3ー((S)ー4ーメチルー2ートリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表ー2の化合物番号295)の製造

融点: 112℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1748, 1696, 1655, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.91ー0.99 (m, 6H), 1.15ー1.40 (m, 21H), 1.43ー1.77 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.01ー4.20 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 5.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H).

【0130】実施例37 (3S)ー3ー((S)ー4ーメチルー2ーペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)ー2ーテトラヒドロフラノール(表ー1の化合物番号27)の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3302, 1695, 1649, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85ー0.96 (m, 9H), 1.25ー1.29 (m, 24H), 1.50ー1.89 (m, 6H), 2.29 (m, 0.7H), 2.42 (m, 0.3H), 3.81ー4.25 (m, 5H), 4.28ー4.41 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.26 (s, 0.3H), 5.32 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 0.7H), 6.50 (s, 0.3H), 6.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 0.7H).

【0131】実施例38 (2S, 3S)ー2ーアセトキシー3ー((S)ー4ーメチルー2ーペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフ

ラン(表ー2の化合物番号297)の製造

融点: 114ー115℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1693, 1655, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (m, 3H), 0.91ー0.99 (m, 6H), 1.23ー1.39 (m, 24H), 1.51ー1.69 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 3.92ー4.17 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 6.16 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H).

【0132】実施例39 (3S)ー3ー((S)ー4ーメチルー2ーテトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)ー2ーテトラヒドロフラノール(表ー1の化合物番号129)の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3346, 1643, 1533.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85ー0.90 (m, 3H), 0.94ー0.98 (m, 6H), 1.25ー1.39 (m, 22H), 1.56ー1.83 (m, 5H), 2.20ー2.38 (m, 1H), 2.69ー2.81 (m, 1H), 2.98ー3.04 (m, 2H), 3.92ー3.98 (m, 1H), 4.46ー4.58 (m, 2H), 5.04ー5.07 (m, 1H), 6.85ー6.87 (m, 1H).

【0133】実施例40 (2S, 3S)ー2ーアセトキシー3ー((S)ー4ーメチルー2ーテトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表ー2の化合物番号399)の製造

融点: 84ー85℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 1651, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (m, 3H), 0.94ー0.98 (m, 6H), 1.23ー1.94 (m, 28H), 2.12 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 6.17 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H).

【0134】実施例41 (3S)ー3ー((S)ー4ーメチルー2ーペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)ー2ーテトラヒドロフラノール(表ー1の化合物番号130)の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3348, 1643, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85ー0.90 (m, 3H), 0.94ー0.98 (m, 6H), 1.25ー1.42 (m, 24H), 1.58ー1.63 (m, 2

H), 1.72-1.86 (m, 3H), 2.30-2.39 (m, 0.8H), 2.40-2.58 (m, 0.2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.04 (m, 0.2H), 4.10-4.17 (m, 0.8H), 4.32-4.41 (m, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.27 (m, 0.2H), 5.34 (m, 0.8H), 6.22 (d, J=7.2Hz, 0.2H), 6.49 (d, J=8.1Hz, 0.8H).

【0135】実施例42 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号400)の製造

融点: 80-81℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 1651, 1548.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (m, 3H), 0.92-0.98 (m, 6H), 1.23-1.48 (m, 26H), 1.50-1.98 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.97 (dd, J=6.9Hz, 3.0Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.18 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.30 (d, J=9.0Hz, 1H).

【0136】試験例1 カルパインの阻害活性の測定 m-カルパインは、ラットの脳より文献 (Journal of Biological Chemistry, 259巻, 3210ページ, 1984年) 記載の方法により精製し、その阻害活性は、文献 (Journal of Biological Chemistry, 259巻, 12489ページ, 1984年) 記載の方法に準じて測定した。その結果を表-3に示す。表-3より、本発明の化合物は、カルパインに対して強い阻害活性を示すことがわかる。

【0137】

【表56】

表-3 (カルパインの阻害活性)

試験番号	IC ₅₀ (μM)
1 (No. 135)	0.62
3 (No. 26)	0.11
4 (No. 30)	0.68
5 (No. 34)	0.34
6 (No. 42)	0.48
7 (No. 47)	0.85
8 (No. 64)	0.11
9 (No. 65)	0.16
10 (No. 75)	0.17
11 (No. 83)	0.36
12 (No. 89)	0.33
13 (No. 131)	0.42
14 (No. 141)	0.56
15 (No. 151)	0.45
16 (No. 154)	0.39
17 (No. 157)	0.67
18 (No. 166)	0.36
19 (No. 180)	2.5

番号の後のNo. は表-1の化合物番号を示す

【0138】試験例2 血液中での活性代謝物の生成
実施例2で得られた (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフランをアセトニトリルに溶かし、最終濃度が100 μM になるようにラットの血清に添加した。37℃で5分間インキュベーションした後、アセトニトリルを加え、遠心分離して得られた溶液部分をHPLCで測定した。その結果、加えた (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフランの97%が加水分解され、活性代謝物である (3S)-3-((S)-4-メチル-2-フェニルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール (実施例1の化合物) に変換されていることが判明した。ヒトおよびイヌの血清でも同様の操作を行ない、活性代謝物が生成することを確認した。HPLCの条件は以下の通りである。

【0139】

カラム Nucleosil 100 ₅C₁₈ 4.6×250mm
(ナーゲル社製)
カラム温度 50℃
移動相 CH₃CN:H₂O:PIC A Low UV (Waters社製)
22:78:1

流速 1 ml/min

検出波長 UV 222nm

この結果より、上記一般式(1)の化合物においてR³が水素原子ではない化合物は、生体内ですみやかに活性代謝物であるR³が水素原子であるラクツール誘導体に変換されることがわかる。

【0140】試験例3 MAP2分解抑制試験

8週齢の雄性ウィスターラットをペントバルビタール(40mg/kg)で麻酔し、カイニン酸(0.4μg)を側脳室内に注入した。薬剤はカイニン酸注入の60分前及び60分後に経口投与した。カイニン酸注入の24時間後に摘出した海馬の背半分を1mMEDTA, 1mMEGTA, 1mMDTT, 1mMベンズアミジン、0.1mMロイペプチン及び0.1mMpAPMSFを含む10mMTriis-HCl(pH7.4)0.3mlに加えて均質化し、4℃で20分間遠心分離(12000×g)した。得られた細胞質画分からSDS-PAGEでポリペプチド部分を分離し、ウェスタンブロッティングでPVDF膜に移した。MAP2はラット脳MAP2モノクローナル抗体とアルカリフォスファターゼで免疫染色し、着色したバンドはレーザーデンスitometer(PD-110, MD)で測定した。MAP2分解抑制作用はカイニン酸側脳室内投与によって減少したMAP2の量(通常は40~60%減少)を、有意に増やしているかどうか(すなわちMAP2分解を有意に抑制しているかどうか)で判断した。その結果を表-4に示す。表-4より、本発明の化合物はMAP2分解を有意に抑制しており、したがって脳内のカルパイン活性を抑制していることがわかる。

【0141】

【表57】

表-4 (MAP2分解抑制試験)

実施例番号の化合物 (表-1、2の化合物番号)	有意に抑制した投与量 (mg/kg・po)
1 (No. 135)	0.3
2 (No. 405)	0.3
5 (No. 34)	1
6 (No. 42)	1
7 (No. 47)	1
9 (No. 65)	1
12 (No. 89)	1
13 (No. 131)	3
19 (No. 180)	1
21 (No. 300)	1
23 (No. 335)	3
24 (No. 345)	0.3
25 (No. 353)	0.3
27 (No. 410)	0.3
28 (No. 416)	1
29 (No. 426)	0.3
30 (No. 434)	1
31 (No. 437)	0.1
32 (No. 446)	1
36 (No. 295)	1
40 (No. 399)	1
42 (No. 400)	3

【0142】試験例4 急性毒性試験

SD雄ラットに本発明の薬剤の有効成分を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁させたものを強制経口投与し、7日間症状観察を行った。実施例2および実施例29の化合物のLD₅₀値は、いずれも>2000mg/kgであった。

【0143】試験例5 製剤例

(1) 錠剤

下記の成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

実施例2の化合物	30mg
結晶セルロース	60mg
コーンスターチ	100mg
乳糖	200mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

(2) 軟カプセル剤

下記の成分を常法に従って混合し、軟カプセルに充填し

た。

実施例 2 の化合物	3 0 m g
オリーブ油	3 0 0 m g
レシチン	2 0 m g
(3) 注射用製剤	

下記の成分を常法に従って混合し、1 ml のアンプルを調整した。

実施例 1 の化合物	3 m g
塩化ナトリウム	4 m g
注射用蒸留水	1 m l

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I
// C 0 7 D 307/22		C 0 7 D 307/22
309/14		309/14
407/12	3 0 7	407/12 3 0 7

(31) 優先権主張番号	特願平8-207012
(32) 優先日	平 8 (1996) 8 月 6 日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)